

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2001242165 A

(43) Date of publication of application: 07.09.2001

(51) Int. Cl. G01N 33/48

// C07D207/12, C07D211/46, C07D401/12, C07D403/12, C07D409/12

(21) Application number: 2000050117

(22) Date of filing: 25.02.2000

(71) Applicant: DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(72) Inventor: TATSUMI NORIYUKI  
HISAMURA TAKEO

(54) REAGENT FOR COLLECTING BLOOD

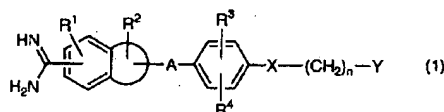
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an all-purpose reagent for collecting blood, which can be used for all clinical tests, capable of reducing waste in the amount of blood collection and relieving load on collection blood of patients.

SOLUTION: Reagent for collecting blood contains an aromatic amidine derivative, expressed by general for-

mula (1) (where, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are hydrogen atoms or the like; n is a number 0-4; A is a carboxy alkylene group or the like; X is an oxygen atom or the like; Y is a pyrrolidinyl group, piperidy group, or the like; and a benzo-condensed ring is benzothiophene, naphthalene, or the like), its salt, or their solvate.

COPYRIGHT: (C)2001,JPO



Best Available Copy

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-242165

(P2001-242165A)

(43) 公開日 平成13年9月7日 (2001.9.7)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
G 0 1 N 33/48		G 0 1 N 33/48	K 2 G 0 4 5
// C 0 7 D 207/12		C 0 7 D 207/12	4 C 0 5 4
211/46		211/46	4 C 0 6 3
401/12		401/12	4 C 0 6 9
403/12		403/12	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-50117(P2000-50117)

(22) 出願日 平成12年2月25日 (2000.2.25)

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 巽 典之

大阪府豊中市新千里南町3-26-2

(72) 発明者 久村 岳央

大阪府泉大津市旭町23-43-805

(74) 代理人 100068700

弁理士 有賀 三幸 (外4名)

Fターム(参考) 2C045 AA01 BB34 CA25

4C054 AA02 CC03 DD01 EE01 FF25

4C063 CC06 CC10 CC94 DD03 DD06

DD10 EE01

4C069 AA12 BB42 BC05

(54) 【発明の名称】 採血用試薬

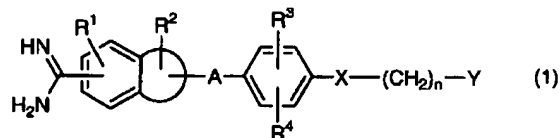
(57) 【要約】

\* 採血用試薬の提供。

【課題】 すべての臨床検査に使用でき、採血量の無駄を軽減し患者の採血負担を緩和することができる万能の\*

【解決手段】 一般式(1)

【化1】



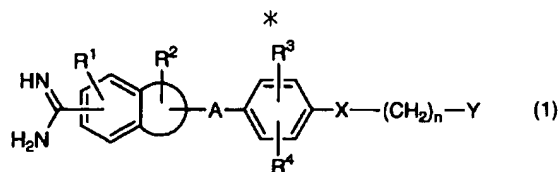
〔R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は水素原子等、nは0～4の数、Aはカルボキシアルキレン基等、Xは酸素原子等、Yはピロリジニル基、ピペリジル基等、ベンゾ縮合環は

ベンゾチオフェン、ナフタレン等を示す〕で表される芳香族アミジン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物を含有する採血用試薬。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式(1)

\* 【化1】



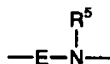
〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基又はアルコキシカルボニルアルコキシ基を示し、

R'は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、

nは0～4の数を示し、

Aは1〜2個のヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基若しくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよいメチレン基若しくは炭素数2〜4のアルキレン基又は式

【化2】

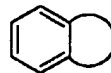


{式中、Eは低級アルキレン基又はカルボニル基を示し、R'は水素原子又は式-D-W-R<sup>6</sup>（Dはカルボニル基、チオカルボニル基、オキサリル基又はスルホニル基を示し、Wは単結合又は式-NR'<sup>7</sup>-（R'<sup>7</sup>は水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよい低級アルカノイル基）で表される基を示し、R<sup>6</sup>は水酸基、低級アルコキシ基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基）で表される基を示す。}で表される基を示し、

Xは単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し、

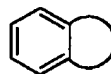
Yは置換基を有していてもよい飽和若しくは不飽和の5～6員の複素環式基若しくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、

【化3】



は、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン及びインダンより選ばれる縮合環を示す。)で表される芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物又は誘導体の塩の溶媒和物を含有する採血用試薬。

【請求項2】 一般式(1)中、  
【化4】



が、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ナフトレン及びテトラヒドロナフトレンより選ばれる縮合環である請求項1記載の採血用試薬。

【請求項3】 一般式(1)中、Yで示される飽和又は不飽和の5～6員の複素環式基が、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子又は酸素原子を含む基である請求項1又は2記載の採用品試薬。

30 【請求項4】 一般式(1)中、Yで示される飽和又は不飽和の5～6員の複素環式基が、ピロリジニル基又はピベリジル基である請求項1又は2記載の採血用試薬。

【請求項5】 一般式(1)で表される芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物又は該誘導体の塩の溶媒和物が、以下の群より選ばれる化合物、その塩又はそれらの溶媒和物である請求項1～4のいずれか1項記載の採血用試薬。2-[4-[[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2S)-2-[4-[[((3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2R)-2-[4-[[((3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル)-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル)-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[[((1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]

-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、3-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-4-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)酪酸、2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N'-メチルスルファミド、エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]カルバメート、4-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]安息香酸、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル酢酸、エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート、N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]-N-エトキシカルボニルグリシン、及びN-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン。

【請求項6】 一般式(1)で表される芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物又は該誘導体の塩の溶媒和物が、以下の群より選ばれるものである請求項1～4のいずれか1項記載の採血用試薬。(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸塩酸塩 五水和物、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩、エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート 二塩酸塩、N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン 二塩酸塩、及びN-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-ア

ミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル酢酸 二塩酸塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、採血用試薬に関し、更に詳細には、血球数測定、血液生化学検査及び凝固能検査のすべてに適用できるため、患者の採血負担を緩和することができ、かつ血液生化学検査においては血漿を用いた迅速かつ正確な測定が可能な、採血用万能試薬に関する。

【0002】

【従来の技術】血液検査は、臨床的なモニタリング及び診断法として広く普及している。しかし、検査のために多量の血液を、しかも数種類の異なる試験管に採血されるのが一般的である。例えば、血球数測定のためにEDTAを含む試験管に2ml、血清生化学検査のために抗凝固剤を含まない試験管に5ml、凝固能の検査のためにクエン酸塩を含む試験管に更に多量の血液を必要とする、などである。これらの血液の試験管は、別々の自動分析器に入れられ、通常その試料のすべてが必要とされる。従って、患者はしばしば臨床試験のために多量の採血をされることに不快を感じることになる。

【0003】このように、何種類もの試験管に多量の採血が強いられるのは、検査の種類によって使用される抗凝固剤が異なるためである。すなわち、現在使われている採血用抗凝固剤は、すべての用途に共通には用いられていない。例えば、EDTAは全血を必要とする血球計算に広く用いられる抗凝固剤であるが、2価陽イオンの強いキレート剤であるため、試料中からCaイオンを除去し血液凝固を妨害してしまうので、凝固検査には不適當である。また血液生化学検査では通常抗凝固剤を用いずに血液を一旦凝固させ血清を遊離させるが、緊急を要する場合には抗凝固剤としてEDTAを用い、血漿とすることがある。しかし、EDTAによりCaイオンが除去されることにより血漿中の酵素の活性が影響を受け、真の血液生化学検査ができなくなる。またEDTAに含まれるNaイオン又はKイオンによって、血漿ナトリウムイオンや血漿カリウムイオンが臨床検査値として不正確になってしまう。このように、EDTAは血球数測定には好適な抗凝固剤ではあるが、生化学検査や凝固能検査には不適當である。一方、ヘパリンは血球数に影響を与えることが知られており、血球計算には不適とされている。また凝固検査においては、ヘパリンそのものが影響を与えるため、不適である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】そのため、採血量の無駄を軽減し患者の採血負担を緩和するために、すべての臨床検査のための採血に使用できる万能の採血用試薬の開発が待望されている。

【0005】

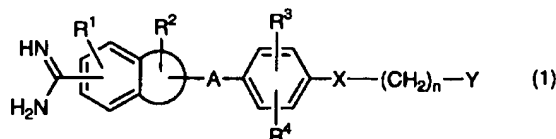
【課題を解決するための手段】かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、特開平5-208946号及びWO96/16940号公報に記載の芳香族アミジン誘導体が、血液検査用に広く使用できる採血用試薬として極めて有\*

\*用であることを見出し、本発明を完成した。

【0006】すなわち本発明は、一般式(1)

【0007】

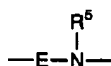
【化5】



【0008】〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基又はアルコキシカルボニルアルキル基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基又はアルコキシカルボニルアルコキシ基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、nは0~4の数を示し、Aは1~2個のヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基若しくはアルコキシカルボニルアルキル基が置換していてもよいメチレン基若しくは炭素数2~4のアルキレン基又は式

【0009】

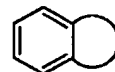
【化6】



【0010】〔式中、Eは低級アルキレン基又はカルボニル基を示し、R<sup>6</sup>は水素原子又は式-D-W-R<sup>6</sup>（Dはカルボニル基、チオカルボニル基、オキサリル基又はスルホニル基を示し、Wは単結合又は式-NR<sup>7</sup>-（R<sup>7</sup>は水素原子、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよい低級アルカノイル基）で表される基を示し、R<sup>6</sup>は水酸基、低級アルコキシ基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基）で表される基を示す。）で表される基を示し、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し、Yは置換基を有していてもよい飽和若しくは不飽和の5~6員の複素環式基若しくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、

【0011】

【化7】



【0012】は、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン及びインダンより選ばれる縮合環を示す）で表される芳香族アミジン誘導体、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物又は誘導体の塩の溶媒和物を含有する採血用試薬を提供するものである。

【0013】

【発明の実施の形態】上記一般式(1)において、低級アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基のいずれをも挙げることができ、具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第二級ブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

【0014】低級アルキル基は置換基を有していてもよく、低級アルキル基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノ基、アリール基、アラールキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0015】低級アルコキシ基としては、炭素数1~6のものを挙げることができ、具体例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、第二級ブトキシ基、第三級ブトキシ基等が挙げられる。

【0016】アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

【0017】カルボキシアルキル基としては、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基等が挙げられる。

【0018】アルコキシカルボニルアルキル基として

は、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、エトキシカルボニルプロピル基等が挙げられる。

【0019】カルボキシアルコキシ基としては、カルボキシメトキシ基、カルボキシエトキシ基、カルボキシプロポキシ基等が挙げられ、アルコキシカルボニルアルコキシ基としては、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、プロポキシカルボニルメトキシ基、メトキシカルボニルエトキシ基、エトキシカルボニルエトキシ基等が挙げられる。

【0020】ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等が挙げられる。炭素数2～4のアルキレン基としては、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基等が挙げられる。

【0021】モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノカルボニル基としては、モノ-低級アルキルアミノカルボニル基として、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、イソヘキシルアミノカルボニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノカルボニル基として、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジベンチルアミノカルボニル基等の低級アルキル基で置換された対称型のジアルキルアミノカルボニル基、並びに、エチルメチルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基、エチルプロピルアミノカルボニル基、ブチルメチルアミノカルボニル基、ブチルエチルアミノカルボニル基、ブチルプロピルアミノカルボニル基等の相異なる低級アルキル基で置換された非対称型のジアルキルアミノカルボニル基が挙げられる。

【0022】低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ヘキシルプロピル基、イソヘキシルプロピル基等が挙げられる。

【0023】モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノチオカルボニル基としては、モノ-低級アルキルアミノチオカルボニル基として、メチルアミノチオカルボニル基、エチルアミノチオカルボニル基、プロピルアミノチオカルボニル基、イソプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルアミノチオカルボニル基、イソブチルアミノチオカルボニル基、ペンチルアミノチオカルボニル基、イソペ

ンチルアミノチオカルボニル基、ヘキシルアミノチオカルボニル基、イソヘキシルアミノチオカルボニル基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノチオカルボニル基として、ジメチルアミノチオカルボニル基、ジエチルアミノチオカルボニル基、ジプロピルアミノチオカルボニル基、ジイソプロピルアミノチオカルボニル基、ジブチルアミノチオカルボニル基、ジベンチルアミノチオカルボニル基等の低級アルキル基で置換された対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基、並びに、エチルメチルアミノチオカルボニル基、メチルプロピルアミノチオカルボニル基、エチルプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルメチルアミノチオカルボニル基、ブチルエチルアミノチオカルボニル基、ブチルプロピルアミノチオカルボニル基等の相異なる低級アルキル基で置換された非対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基が挙げられる。

【0024】低級アルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ビバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられ、好ましくは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基であり、更に好ましくはアセチル基、プロピオニル基である。低級アルカノイル基は置換基を有していてもよい。

【0025】なお、低級アルカノイル基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノ基、アリール基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0026】アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等が挙げられ、アリール基は置換基を有していてもよい。

【0027】ヘテロアリール基としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ビリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジニル基、ベンゾフリル基、ナフチリジニル基、1,2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジニル基、イソチアゾロピリジニル基、ベンゾチエニル基等が挙げられ、好ましくは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ビリジル基等が挙げられ、アリール基は置換基を有していてもよい。

【0028】なお、これらのアリール基又はヘテロアリール基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボ

10

20

30

40

50

キシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基が挙げられる。

【0029】また、飽和若しくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子又は酸素原子を含む複素環式基が好ましい。このような複素環の具体例としてはピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、ヘキサヒドロピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、ピロリジノン、ピペリジノン、モルホリン等が挙げられ、このうちピロリジン及びピペリジンが特に好ましい。また、飽和若しくは不飽和の環状炭化水素基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。また、アミノアルキル基としては、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

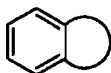
【0030】複素環式基又は環状炭化水素基は置換基を有していてもよく、これらの複素環式基又は環状炭化水素基に置換し得る基としては低級アルキル基、低級アルカノイル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ホルムイミドイル基、アルカノイミドイル基、ベンズイミドイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルキルカルボニルアルキル基、アミノアルキル基、アルカノイルアミノ基、アルカノイルアミノアルキル基、イミノ基、アルコキシカルボニルイミノ基等が挙げられる。

【0031】また、アミノ基又はアミノアルキル基のアミノ部分に置換し得る基としては、低級アルキル基、ピロリジニル基、ピラジリル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、低級アルカノイル基、ホルムイミドイル基、アルカノイミドイル基、ベンズイミドイル基、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

【0032】なお、ここで示したアルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基等の基、及び各置換基中のアルキル部分、アルコキシル部分、アルカノイル部分等の炭素数は1～6が好ましい。

【0033】

【化8】



【0034】としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ナフタレン及びテトラヒドロナフタレンより選ばれた縮合環が特に好ましい。

【0035】芳香族アミジン誘導体(1)の塩としては、

医薬的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩類；メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類；酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類が挙げられる。また芳香族アミジン誘導体(1)又はその塩の溶媒和物としては、水和物、エタノール和物等が挙げられる。

【0036】芳香族アミジン誘導体(1)、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物又は該誘導体の塩の溶媒和物には、不斉炭素原子が存在することがあり、その場合、不斉炭素原子に基づく光学異性体あるいは立体異性体が存在するが、これらの光学異性体、立体異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に使用することができる。

【0037】本発明においては、上述した芳香族アミジン誘導体(1)、該誘導体の塩、該誘導体の溶媒和物又は該誘導体の塩の溶媒和物の中でも、以下の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物が好ましい。

【0038】2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2R)-2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メロキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、3-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-4-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)酪酸、2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ]フェニル]-3-(6-アミジノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)

メチル]-N'-メチルスルファミド、エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]カルバメート、4-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]安息香酸、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル酢酸、エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート、N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]-N-エトキシカルボニルグリシン、及びN-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン。

【0039】特に好ましいものは、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート、N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン、及びN-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル酢酸、これらの塩又はこれらの溶媒和物である。

【0040】更には、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 五水和物、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 二塩酸塩、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル)メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 二塩酸塩、エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート 二塩酸塩、N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン 二塩酸塩、及びN-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル酢酸 二塩酸塩が好ましい。

【0041】本発明の採血用試薬には、上記芳香族アミン誘導体、その塩又はそれらの溶媒和物以外に、pH調

整剤として塩酸等の酸を添加することができる。

【0042】本発明の採血用試薬は、血液1mlに対し、芳香族アミン誘導体(1)、その塩又はそれらの溶媒和物0.001~100mg、特に0.01~10mgの用量で使用するのが好ましく、例えば、採血管にその容量に応じて必要量を予め分取しておき、この採血管に採血することにより使用される。採血管への分取は、例えば、直接固形物として、適当な濃度の溶液として、又は溶液を分取しその凍結乾燥品として、上記必要量を採血管中に封入することにより行うことができる。

【0043】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の各試験で用いた試薬及び検体は以下のとおりである。

【0044】〔試薬〕2mlの血液に対し15mgの(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 五水和物〔以下、「化合物(1a)」という〕を用いた。また対照として、2mlの血液に対し2.4mgのエチレンジアミン四酢酸 二カリウム塩〔以下、「EDTA-K<sub>2</sub>」という；テルモ社製〕を用いた。

【0045】〔検体〕50人の健康人(男女各25人)から静脈血を注射筒で採取し、化合物(1a)を含む採血管(A)、EDTA-K<sub>2</sub>を含む採血管(B)及び試薬を含まない採血管(C)に3分割した。すべての試験は、採血から2時間以内に行った。

【0046】(1) 血球数測定用検体

サンプル(A)及び(B)を、安定化のため試験前に室温中で少なくとも15分間放置してから用いた。

【0047】(2) 血液生化学検査用検体

サンプル(A)は3000rpmで5分間遠心分離し、血漿を採取した。サンプル(C)は室温に1時間放置した後3000rpmで5分間遠心分離し、血清を採取した。

【0048】試験例1 血液学的試験

(1) 血液学的検討

それぞれの血液について、全血球数(CBC)及び白血球分画(WBC)を血液分析器(NE-8000、東亜医科電子社製)により測定した。評価項目は、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Hct)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(Plt)、及びWBC中の好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球の比率とした。結果を表1に示す。

【0049】

【表1】

項 目	サンプル(B) (EDTA-K <sub>2</sub> )	サンプル(A) [化合物(1a)]	p*
WBC(x/ $\mu$ l)	5205 $\pm$ 762	5132 $\pm$ 755	NS
RBC(x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l)	425 $\pm$ 51	428 $\pm$ 49	NS
Hb(g/dl)	13.1 $\pm$ 1.5	13.1 $\pm$ 1.6	NS
Hct(%)	37.5 $\pm$ 4.2	38.2 $\pm$ 3.9	NS
MCV(fl)	90.3 $\pm$ 6.2	89.1 $\pm$ 6.1	NS
MCH(pg)	31.5 $\pm$ 1.7	31.4 $\pm$ 1.8	NS
MCHC(g/dl)	33.7 $\pm$ 1.5	33.9 $\pm$ 1.4	NS
Plt(x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l)	23.5 $\pm$ 6.1	22.4 $\pm$ 5.8	NS
好中球(%)	57.2 $\pm$ 10.1	58.3 $\pm$ 9.8	NS
リンパ球(%)	34.1 $\pm$ 9.9	33.8 $\pm$ 10.3	NS
好塩基球(%)	0.6 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.3	NS
好酸球(%)	2.2 $\pm$ 1.5	2.1 $\pm$ 1.4	NS
単球(%)	5.9 $\pm$ 2.1	6.1 $\pm$ 1.8	NS

数値は平均 $\pm$ 標準偏差。

\* : t 検定による。NSは有意差無し。n=50。

【0050】表1に示すように、サンプル(B) (EDTA-K<sub>2</sub>加血)とサンプル(A) (化合物(A)加血)との間に有意差は見られなかった。

#### 【0051】(2) 血球の形態

採血2時間後の各採血管中の血液をスライド上に塗抹、定着し、ギームザ染色法により染色して赤血球1000個、白血球200個及び血小板100個について、顕微鏡観察した。その結果、化合物(A)が血液細胞形態学上に及ぼしうるあらゆる影響を子細に検討したが、白血球、赤血球及び血小板に全く影響は見られなかった。

#### 【0052】(3) 検体の血液学的安定性

サンプル(A)及び(B)について、採血の直後、1、2、3、6及び12時間後に、全血球数(CBC)及び白血球分画(WBC)をNE-8000を用いて25°Cで測定し、比較した。しかし、採血後12時間においても、両サンプル間に有意差は見られなかった。

#### 【0053】(4) 血液学的パラメーターの再現性

サンプル(A)について、採血1時間後及び12時間後に、全血球数(CBC)及び白血球分画(WBC)を同じ機器を用いて5回繰り返し測定し、変動係数(CV)を計算した。この結果を表2に示す。

#### 【0054】

【表2】

項 目	CV (%)	
	1時間後	12時間後
WBC(x/ $\mu$ l)	1.46 $\pm$ 0.42	1.66 $\pm$ 0.39
RBC(x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l)	1.38 $\pm$ 0.47	1.41 $\pm$ 0.45
Hb(g/dl)	1.02 $\pm$ 0.45	1.13 $\pm$ 0.42
Hct(%)	1.23 $\pm$ 0.31	1.22 $\pm$ 0.33
MCV(fl)	0.56 $\pm$ 0.19	0.48 $\pm$ 0.17
MCH(pg)	0.67 $\pm$ 0.21	0.88 $\pm$ 0.23
MCHC(g/dl)	0.45 $\pm$ 0.18	0.43 $\pm$ 0.14
Plt(x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l)	3.72 $\pm$ 1.02	3.13 $\pm$ 1.05
好中球(%)	2.31 $\pm$ 1.09	2.46 $\pm$ 1.18
リンパ球(%)	3.55 $\pm$ 1.21	3.43 $\pm$ 1.31
好塩基球(%)	13.6 $\pm$ 9.75	12.5 $\pm$ 9.68
好酸球(%)	14.5 $\pm$ 9.64	14.2 $\pm$ 9.58
単球(%)	9.27 $\pm$ 3.68	8.79 $\pm$ 3.56

数値は平均 $\pm$ 標準偏差。n=5。

【0055】表2に示すように、各項目とも採血1時間後と12時間後において良好な再現性を有することが証明された。この結果は、血液分析器による測定値は化合物(1a)によって影響されないことを示している。

#### 【0056】試験例2 血液生化学検査

サンプル(C)から得た血清及びサンプル(A)から得た血漿を検体とし、自動分析器(7170-自動分析器、日立社製)で生化学パラメーターを測定し、比較した。項目はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST, IU/l)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT, IU/l)、総ビリルビン(T-Bil, mg/dl)、乳酸脱水素酵素(LDH, IU/l)、血液尿素窒素(BUN, mg/dl)、クレアチン(Cre, mg/dl)、ナトリウム(Na, mEq/l)、カリウム(K, mEq/l)、塩素(Cl, mEq/l)、総蛋白(TP, g/dl)、アルブミン(Alb, g/dl)、総コレステロール(T-Chol, mg/dl)、トリグリセリド(TG, mg/dl)、アルカリホスファターゼ(ALP, IU/l)、ガンマグルタミルトランスベプチダーゼ( $\gamma$ -GTP, IU/l)及び尿酸(UA, mg/dl)とした。この結果を表3に示す。

#### 【0057】

#### 【表3】

項目	血清	血漿 (化合物(1a)加)	p*
AST(IU/l)	19±6	20±6	NS
ALT(IU/l)	14±6	14±6	NS
T-Bil(mg/dl)	0.5±0.2	0.5±0.2	NS
LDH(IU/l)	341±64	334±69	NS
BUN(mg/dl)	14.1±4.6	14.3±4.7	NS
Cre(mg/dl)	0.9±0.1	0.9±0.1	NS
Na(mEq/l)	141±5	142±5	NS
K(mEq/l)	4.6±0.3	4.1±0.3	<0.0001
Cl(mEq/l)	103±4	104±4	NS
TP(g/dl)	6.6±0.5	7.1±0.5	<0.0001
Alb(g/dl)	3.6±0.4	3.6±0.4	NS
T-Cho(mg/dl)	160±32	163±34	NS
TG(mg/dl)	83±22	81±23	NS
ALP(IU/l)	171±49.1	173±50	NS
γ-GTP(IU/l)	22±10	21±11	NS
UA(g/dl)	3.6±1.1	3.7±1.1	NS

数値は平均±標準偏差。

\*: t検定による。NSは有意差無し。n=50。

【0058】表3に示すように、K及びTPにおいて、両サンプル間に有意差が見られた（いずれも $p < 0.0001$ ）。しかし、これらの間には、極めて良好な相関があった（図1）。

【0059】

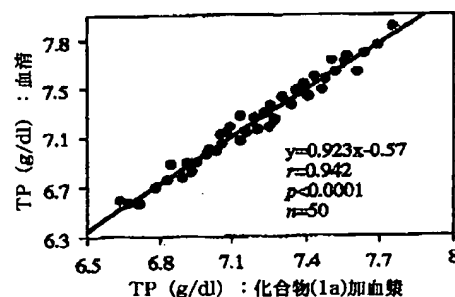
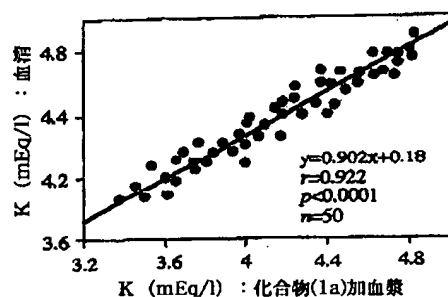
【発明の効果】本発明の採血用試薬は、血球数測定、血液生化学検査及び凝固能検査のすべてに適用できるた

\*め、患者の採血負担を緩和することができ、かつ血液生化学検査においては血漿を用いた迅速かつ正確な測定が可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】血清及び化合物(1a)加血から得た血漿をサンプルとした場合のK値とTP値の両サンプル間の相関を示す図である。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
C 0 7 D 409/12

識別記号

F I  
C 0 7 D 409/12

テーマコード (参考)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**